

Valor pronóstico y discriminatorio de TNF alfa humano en niños con Meningitis

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO "ELISEO NOEL CAAMAÑO". MATANZAS
Revista Médica Electrónica 2008;30(3)

Valor pronóstico y discriminatorio de TNF alfa humano en niños con Meningitis.
Predictive and discriminating value of TNF Alfa in children with meningitis.

AUTORES

[Dr.Amaury Noda Albelo \(1\)](#)

Dr.Manuel Jesús Araña Rozaima(2)

Dr. Arturo Vidal Tallet (3)

Dra. Xiomara Casal Menéndez (4)

Dr. Boris L Rodríguez Ramos (5)

(1) Especialista de I Grado En Inmunológica Clínica MSc. en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

Profesor Instructor.

(2)Doctor en Ciencias Médicas.

(3)Especialista de II Grado en Pediatría .MSc Educación Superior. Profesor Auxiliar

(4)Especialista de II Grado en Microbiología. Profesora Asistente.

(5) Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico.

RESUMEN

Se realizó un estudio exploratorio transversal descriptivo . La muestra se seleccionó entre los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana y los que asistieron a la Unidad de Emergencias del Hospital Pediátrico de Matanzas en el período comprendido entre los meses de marzo y agosto del año 2003. Con el objetivo de cuantificar los niveles de Tumor Necrosis Factor (TNF) en el líquido cefalorraquídeo y el suero, se utilizó un ensayo tipo ELISA. En el caso del tumor necrosis factor, no se encontraron diferencias entre su concentración en el líquido cefalorraquídeo y el suero en los pacientes incluidos en el estudio, ni entre los niveles de esta citosina en cada fluido biológico en relación con el tipo de meningitis. Sin embargo, el análisis de la presencia de niveles de TNF - γ superiores al límite de detección del método empleado (50 pg/mL) reveló que en todos los pacientes con meningitis bacteriana se detectó TNF- γ en el líquido cefalorraquídeo (6/6), mientras que sólo en el 50 % de los pacientes con meningitis aséptica (6/12) se pudo demostrar la presencia de esta citosina pro-inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo. No obstante, esta diferencia no alcanzó significación estadística.

DeCS:

MENINGITIS BACTERIANA/inmunología

MENINGITIS ASÉPTICA/inmunología

FACTORES DE NECROSIS TUMORAL/líquido cefalorraquídeo

FACTORES DE NECROSIS TUMORAL/sangre
PRUEBA ELISA/métodos
UNIDADES DE CUIDADO INTENSIVO PEDIÁTRICO
URGENCIAS MÉDICAS
TIEMPO DE INTERNACIÓN
HUMANOS
NIÑO

INTRODUCCIÓN

La meningitis es la respuesta inflamatoria que tiene lugar en el espacio subaracnoideo con participación de las células leptomeníngicas ante agresiones que pueden ser de naturaleza infecciosa, química (contrastes, medicamentos), tumoral (meningitis carcinomatosa) o autoinmune (vasculitis). Las manifestaciones clínicas fundamentales son: cefalea, fiebre, meningismo y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (1,2). A pesar de los grandes avances conseguidos con el tratamiento antimicrobiano y en las medidas de soporte del niño gravemente enfermo, la meningitis sigue presentando una elevada morbilidad y mortalidad. Esto se debe fundamentalmente a complicaciones neurológicas secundarias a la meningitis bacteriana, como por ejemplo: hidrocefalia, isquemia cerebral, edema cerebral y aumento de la presión intracraneal. Esta razón ha impulsado, a lo largo de los últimos 15 años, una intensa investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción cerebral asociada a la meningitis (3). Es evidente que los mecanismos de defensa del Sistema Nervioso Central (SNC) son relativamente ineficaces en erradicar la mayoría de los patógenos meníngeos y, además, los resultados obtenidos en estos estudios subrayan que el daño cerebral se debe fundamentalmente a la puesta en marcha de la maquinaria de defensa del organismo, en especial la respuesta inflamatoria contra el patógeno en el espacio subaracnoideo (4). La disfunción cerebral asociada a meningitis es determinada fundamentalmente por la complicada red de interacciones entre el sistema inmune, las células del SNC, los vasos sanguíneos y muy diversos factores solubles como citoquinas, quimioquinas, enzimas proteolíticas, radicales libres de oxígeno y óxido nítrico.

Las principales citoquinas implicadas en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria en la meningitis son la interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa del tumor necrosis factor (TNF- α)(5-7). Algunos autores reportan diferencias significativas en cuanto a la concentración de esta última citoquina, así como de su receptor soluble en la fase aguda de meningitis de etiología bacteriana y proponen que su concentración en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) tiene valor discriminatorio (8). Otros autores han encontrado diferencias significativas en este mismo sentido en cuanto a las concentraciones de IL-1 e IL-6 (9). También se han informado niveles elevados de nitritos, un marcador de la producción de óxido nítrico, en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes portadores de meningitis. (10,11)

La compleja red regulatoria citoquinal desencadena a su vez la inducción de otro grupo de proteínas que han sido relacionadas con la respuesta temprana del hospedero a la infección, las denominadas proteínas de fase aguda. Entre ellas la proteína C reactiva se ha vinculado con la severidad de la infección (12) y en el caso de la meningitis, algunos autores han descrito que aunque su aumento no es específico de la meningitis bacteriana sus niveles séricos pueden ser un indicador de utilidad en el diagnóstico diferencial con la meningitis aséptica. (13) En conjunto, los factores microbianos, las citocinas y otros mediadores inflamatorios producidos a nivel local y sistémico, que median en gran medida el daño meníngeo de modo directo, así como los profundos cambios en la homeostasis que ellos desencadenan con traducción metabólica, humoral, nutricional y fisiológica, orquestan el cuadro sindrómico individual y favorecen o complican el

control de la infección meníngea. La valoración integral de esta compleja respuesta a partir de la definición de marcadores relevantes pudiera contribuir a la precisión en el diagnóstico temprano de la meningitis, a su pronóstico y a la orientación y seguimiento de la terapéutica. Por ello es de importancia revelar cuáles de estos parámetros pueden enriquecer la evaluación clínica tradicional, establecer eventos claves en la fisiopatología de la meningitis o identificar posibles dianas de intervención terapéutica.

En el presente trabajo se exploró el comportamiento de algunas de las variables que pudieran vincularse con la respuesta inflamatoria local y sistémica en pacientes pediátricos con meningitis aséptica y bacteriana. La descripción del comportamiento de estas variables en líquido cefalorraquídeo y suero de los pacientes en el momento del diagnóstico clínico, el análisis de las posibles asociaciones entre ellas, la valoración de su relación con parámetros tradicionalmente utilizados en el diagnóstico diferencial de la meningitis, así como su relación con la estadía hospitalaria, son los elementos básicos que aborda la presente investigación.

MÉTODO

Se realizó un estudio exploratorio transversal descriptivo . La muestra se seleccionó entre los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" de La Habana y los que asistieron a la Unidad de Emergencias del Hospital Pediátrico de Matanzas en el período comprendido entre los meses de marzo y agosto del año 2003. Se incluyeron aquellos pacientes en los que se constataron los siguientes criterios:

(a) Sospecha de infección del Sistema Nervioso Central (de acuerdo a los criterios del Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos) , debido a:

- síndrome meníngeo y /o encefálico
- síndrome febril agudo sin localización
- trastorno inexplicable de la conducta
- síndrome purpúrico febril
- convulsión con fiebre
- síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

(b) Punción lumbar positiva, según valores de células blancas, proteínas y glucosa en líquido cefalorraquídeo y teniendo en cuenta los valores de normalidad expresados en la Tabla No.I.

Tabla No.I. Valores de normalidad de parámetros en el líquido cefalorraquídeo en niños .

	RECIÉN NACIDOS		LACTANTES Y NIÑOS MAYORES
	Pretérmino	A término	
Leucocitos (mm ³)	0-29	0-32	0-6
Proteínas (mg/dL)	65-150	20-170	15-45
Índice Glucosa LCR/sangre (%)	55-105	44-248	60-90
Glucosa (mg/dL)	24-63	24-119	40-80

De acuerdo al diagnóstico se constituyeron dos grupos experimentales: pacientes portadores de meningitis bacteriana y pacientes portadores de meningitis aséptica.

La meningitis bacteriana se identificó por:

- 1- La presencia de cultivo positivo del Líquido Cefalorraquídeo (LCR)
- 2- La presencia de estructuras bacterianas identificadas por la tinción de Gram
- 3- cultivo positivo de sangre periférica, asociado a hallazgos anormales en LCR, en cuanto a estudio citológico, niveles de glucosa y proteínas.

Los pacientes que presentaron alteraciones en los niveles de glucosa, proteínas y el conteo celular del LCR, pero en los que no se pudo demostrar la presencia de bacterias en LCR o sangre periférica, se consideraron portadores de meningitis aséptica.

Obtención de los especímenes de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo

Las muestras de sangre periférica y LCR se obtuvieron de los pacientes en el momento del ingreso. La extracción de sangre se realizó por punción venosa; se extrajeron 2,5 mL de sangre en tubo seco de 13 x 100 mm y se procedió a su centrifugación. El LCR se obtuvo por punción lumbar. Se realizó estudio citoquímico de forma inmediata. La determinación de la concentración de glucosa en el suero y el LCR se realizó por el método de la glucosa oxidasa. Los niveles de proteínas en el LCR se determinaron, utilizando el método turbidimétrico basado en la precipitación de proteínas con ácido sulfosalicílico. Una vez realizadas estas determinaciones inmediatas, se separaron alícuotas de ambos especímenes y se almacenaron a - 20 o C.

Ensayo para cuantificación de tumor necrosis factor (TNF)- γ humano.

Con el objetivo de cuantificar los niveles de TNF- γ en el LCR y el suero, se utilizó un ensayo tipo ELISA que emplea como anticuerpo de captura un anticuerpo monoclonal (AcM) específico para TNF- γ humano (61E71) y como segundo anticuerpo, un policlonal de conejo anti-TNF- γ humano purificado por inmunoafinidad. Las placas de 96 pozos (Costar, EUA) se recubrieron con el anticuerpo 61E71 (2.5 μ g/mL) diluido en PBS, por incubación durante 16 h a 4 o C. Luego, se decantó el contenido de las placas, se adicionaron 0.125 mL/pozo de PBS (Public Broadcastint Service, en inglés) con albúmina de suero bovino (ASB) al 1% y se incubó por 1 h a TA. Al término de esta incubación, se eliminó el contenido de las placas y se adicionaron las muestras y la curva patrón de TNF- γ humano (5 pg/mL a 10 ng/mL), obtenida por dilución seriada 1:2 en medio RPMI1640 con PHN al 20 %. Las placas se incubaron por 1 h a Temperatura Ambiente (TA), se decantó su contenido y se adicionó el anticuerpo policlonal de conejo anti-TNF diluido 1:1000, en BFS con ASH al 0.1%. La incubación procedió por 1 h a temperatura ambiente (TA). Luego, se desechó el contenido de los pozos y se adicionaron 0.1 mL del antisuero de carnero anti-Ig de conejo conjugado a peroxidasa (anti-Ig de conejo/peroxidasa), diluido 1:2000 en PBS con ASB al 0.1%. La placa se incubó por 1 h a (TA), se decantó su contenido y se lavó 5 veces con solución de lavado. Se adicionó la solución de sustrato, las placas se incubaron por 15 min. a TA y la reacción se detuvo con 0.1 mL/pozo de ácido sulfúrico 1 M. La absorbancia se determinó por espectrofotometría a 450 nm en un lector de placas. La concentración mínima detectable de (TNF γ)- es de 2 pg/mL.

Análisis estadístico.

Los datos obtenidos fueron recolectados en una planilla diseñada con este propósito. En todos los casos se obtuvo y documentó la aprobación por parte de los padres o el tutor para incluir a los pacientes en el ensayo. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS for Windows 10.0.5 (SPSS Inc., EUA). Inicialmente, se determinó si los datos experimentales cumplían con los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas, con el empleo de las pruebas de Shapiro-Wilk y Levene, respectivamente. Cuando no se cumplió el supuesto de normalidad se empleó la prueba U de Mann-Whitney para evaluar probar la hipótesis de igualdad entre los rangos medios de los grupos. La variable dependiente concentración de (TNF) se categorizó en función de la presencia o no de niveles superiores al límite inferior de detección del método de ELISA empleado (50 pg/mL) y se construyeron tablas de contingencia independientes para cada fluido biológico, con la prueba de independencia asociada (prueba exacta de Fisher).

La variable estadía hospitalaria se categorizó en función de valores mayores o menores que la mediana y se construyó la tabla de clasificación cruzada con la prueba de independencia asociada (prueba exacta de Fisher). Con el propósito de establecer el grado de asociación entre la variable en estudio, estadía hospitalaria, índice de glucosa o conteo de leucocitos, los datos experimentales se ajustaron a distintos modelos de regresión lineal múltiple con el uso de los distintos predictores. En los casos de las variables estadía hospitalaria y conteo de leucocitos, para garantizar el supuesto de aproximación por una distribución normal se utilizó el logaritmo natural de la variable dependiente.

RESULTADOS

En la presente investigación se incluyeron 18 pacientes, 6 portadores de meningitis bacteriana y 12 portadores de meningitis aséptica, como se muestra en la Tabla I. El 72.2 % de los pacientes estudiados fueron del sexo masculino y el rango de edad en el total de la muestra fue de 2 meses a 6 años, con una mediana de 15 meses en los afectos de meningitis bacteriana y de 18 meses en los portadores de meningitis aséptica ($p > 0.05$).

En los pacientes con meningitis bacteriana el germen aislado con mayor frecuencia fue el *S. pneumoniae* (4/6 pacientes; 66.7 %). En los otros dos pacientes se aislaron *E. coli* y *Salmonella* paratífica respectivamente.

Tabla No.I Datos generales de los pacientes incluidos, estadía hospitalaria y resultados de los exámenes microbiológico y citoquímico del LCR.

PACIENTE	EDAD	SEXO	ESTADÍA (días)	AISLAMIENTO BACTERIANO	CITOLOGÍA DE LCR(células/mL)	ÍNDICE DE GLUCOSA
EHP	3M	M	21	Salmonella	1224	0.16
JPP	1A	M	15	<i>S. pneumoniae</i>	381	0.20
JCF	2M	M	23	<i>E. coli</i>	3000	0.38
OCC	1.5A	M	13	<i>S. pneumoniae</i>	503	0.40
NPF	6M	M	12	<i>S. pneumoniae</i>	900	0.35
CGH	3A	M	12	<i>S. pneumoniae</i>	110	0.55
RHR	3A	M	10	No	150	0.40
ARG	1A	F	6	No	80	0.60
RAP	6M	F	11	No	100	0.50

PEH	5A	M	5	No	40	0.70
ARD	3A	M	5	No	110	0.70
DRP	2A	M	5	No	25	0.75
GHH	3A	F	6	No	32	0.60
RBH	9M	M	7	No	65	0.55
AGR	6M	M	13	No	180	0.44
CRP	6A	F	7	No	55	0.60
YRV	3M	F	14	No	125	0.38
RHR	2A	M	6	No	28	0.60

Leyenda: A, años; M: meses; el índice de glucosa es la relación entre la glucorraquia y la glucemia en las muestras obtenidas al ingreso del paciente.

Evaluación de mediadores y variables metabólicas asociados a la respuesta inflamatoria en fluidos biológicos de pacientes con meningitis bacteriana y aséptica.

La Tabla No.II recoge los resultados obtenidos en la cuantificación de los niveles de IL-6, TNF α , nitritos, PCR y lactato en el LCR y el suero de los pacientes con meningitis bacteriana o aséptica.

Tabla No.II Concentración de TNF- α en el LCR y el suero de pacientes con meningitis aséptica y bacteriana.

VARIABLES	MENINGITIS ASÉPTICA		MENINGITIS BACTERIANA	
	LCR	Suero	LCR	Suero
TNF	0.074 \pm 0.15	0.121 \pm 0.34	0.111 \pm 0.02	0.156 \pm 0.28

Se presentan la mediana \pm rango de cuartiles (r.q.). Análisis de los datos: se indican las diferencias significativas ($p < 0.05$); prueba de Wilcoxon para datos pareados, a $p = 0.005$, b $p = 0.002$, c $p = 0.002$, d $p = 0.046$, e $p = 0.028$; prueba de la U de Mann-Whitney, $p = 0.031$, $\$ p = 0.002$, $\ddagger p = 0.001$.

En el caso del TNF- α , no se encontraron diferencias entre su concentración en el LCR y el suero en los pacientes incluidos en el estudio, ni entre los niveles de esta citocina en cada fluido biológico en relación con el tipo de meningitis. Sin embargo, el análisis de la presencia de niveles de TNF- α superiores al límite de detección del método empleado (50 pg/mL) reveló que en todos los pacientes con meningitis bacteriana se detectó TNF- α en el LCR (6/6), mientras que sólo en el 50 % de los pacientes con meningitis aséptica (6/12) se pudo demostrar la presencia de esta citocina pro-inflamatoria en el LCR. No obstante, esta diferencia no alcanzó significación estadística (Tabla No.III).

Tabla No.III. Detección de TNF- α en fluidos biológicos de pacientes con meningitis aséptica y bacteriana.

CONCENTRACIÓN DE TNF- α		MENINGITIS ASÉPTICA	MENINGITIS BACTERIANA
LCR	< 50 ng/mL	6 (50%)	0 (0%)
	> 50 pg/mL	6 (50%)	6 (100%)
suero	< 50 ng/mL	6 (50%)	1 (16,6 %)
	> 50 pg/mL	6 (50%)	5 (83,3 %)

Análisis de los datos: prueba exacta de Fisher; $p = 0.054$, § $p = 0.316$

Relación entre las variables estudiadas, los criterios citoquímicos utilizados en el diagnóstico diferencial de la meningitis y la estadía hospitalaria de los pacientes.

La estadía hospitalaria fue significativamente superior en el caso de los pacientes con meningitis bacteriana, quienes tuvieron una estadía promedio de 16.0 ± 4.8 días a diferencia de los pacientes con meningitis aséptica cuya estadía media fue de 7.9 ± 3.2 días ($p = 0.004$). En la meningitis bacteriana la estadía hospitalaria fue superior a los 10 días en todos los pacientes, mientras que sólo en el 25 % de los casos (3/12) de meningitis aséptica la estadía se extendió más allá de los 10 días (Tabla IV).

Tabla No. IV. Relación entre la estadía hospitalaria y el tipo de meningitis.

ESTADÍA	MENINGITIS ASÉPTICA	MENINGITIS BACTERIANA
< 10 días	9 (75%)	0 (0%)
> 10 días	3 (25%)	6 (100%)

Análisis de los datos: prueba exacta de Fisher, $p = 0.009$

Con el propósito de estimar la asociación entre la estadía hospitalaria y la concentración de los mediadores y metabolitos estudiados se ajustaron sendos modelos de regresión lineal para los niveles en el suero y en el LCR en pacientes con meningitis aséptica. Debido a los pocos casos incluidos con meningitis bacteriana no fue posible el ajuste adecuado de un modelo lineal con el objetivo de evaluar la asociación entre estas variables en estos pacientes. El modelo de regresión lineal que utilizó como predictores la concentración en el LCR de todas la variable estudiada, mostró un ajuste adecuado ($R^2 = 0.791$, $p = 0.047$). El análisis de la asociación entre la concentración de TNF sérico en el momento de la punción lumbar diagnóstica y la estadía hospitalaria, en los pacientes con meningitis aséptica, reveló una correlación lineal significativa ($r = 0.757$, $p = 0.004$).

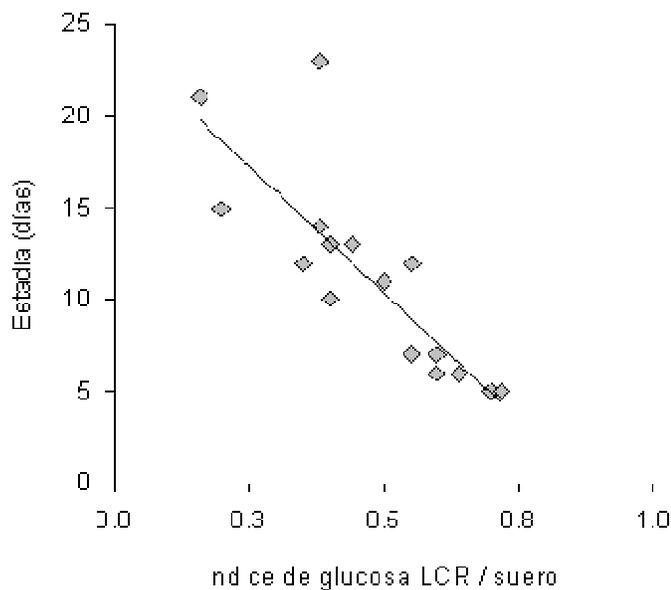


Fig.No1

La estimación de la asociación entre la estadía hospitalaria y las variables citoquímicas utilizadas para el diagnóstico de la meningitis mostró una correlación significativa inversa entre la estadía y el índice de glucosa ($R = -0.893$, $p < 0.001$; Fig. 1); asimismo, la valoración del grado de relación entre la estadía hospitalaria y el conteo de células en el LCR en la punción diagnóstica evidenció una asociación significativa positiva ($R = 0.848$, $p < 0.001$). Con el propósito de valorar la asociación entre la variable inflamatoria estudiada y las variables citoquímicas utilizadas para el diagnóstico de la meningitis aséptica, se ajustaron también modelos de regresión lineal. Se logró evidenciar una asociación relevante ($R^2 = 0.83$, $p = 0.001$) entre el índice de glucosa y los niveles séricos del TNF- α .

De acuerdo a un análisis similar, las variables estudiadas en el LCR sólo permiten explicar el 58.8 % de la variabilidad en la concentración celular en el LCR ($p = 0.037$).

DISCUSIÓN

Antes de la introducción de los antibióticos, la meningitis aguda bacteriana resultaba fatal en la mayoría de los casos. El uso de la terapia antimicrobiana redujo en gran medida la mortalidad asociada a esta enfermedad, pero en la actualidad, a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro y de tecnologías sofisticadas de apoyo vital, la mortalidad y la morbilidad por meningitis permanecen inaceptablemente altas. (15)

Durante los últimos años, estudios en modelos experimentales han incrementado sustancialmente el conocimiento relacionado con los complejos mecanismos fisiopatológicos que resultan de la interacción entre gérmenes, células inflamatorias y su entrada en el SNC, así como sobre los mecanismos de disfunción cerebral durante la meningitis aguda. Existen en la actualidad evidencias sólidas de que la citocinas, quimiocinas, agentes oxidantes y enzimas proteolíticas desempeñan un

papel protagónico en la cascada de eventos que conducen al daño neurológico en la meningitis, (1) lo que explica por qué la eficaz erradicación del germen con el uso de antibióticos competentes no necesariamente conduce a la recuperación de la enfermedad.

El TNF- α fue otra de las variables estudiada por nosotros, teniendo en cuenta sus múltiples efectos en el SNC, la afectación de la barrera hematoencefálica, su actividad en la migración de células pro-inflamatorias al espacio subaracnoideo, el daño neuronal directo, y su protagonismo en el inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio meníngeo (1,16,17). Nuestros resultados muestran que la concentración de este mediador en el suero en pacientes con meningitis aséptica está asociada con la estadía hospitalaria. Esto pudiera estar relacionado con una respuesta inflamatoria sistémica temprana en los individuos con evolución más prolongada.

Es importante el hecho de que se pudo detectar la presencia de una respuesta de TNF en el LCR de todos los pacientes con meningitis bacteriana, a diferencia de sólo en el 50 % de los niños con meningitis aséptica. Aunque esto no resultó estadísticamente significativo si pudiera tener importancia discriminadora y ser un parámetro de diversidad de la inflamación activa localizada en el SNC, como se ha reportado por otros autores (18). Un estudio que incluya mayor número de pacientes portadores de meningitis bacteriana podrá definir con certeza la significación de esta variable y en el mismo se debe tener en cuenta el momento de la toma de muestra pues esta citosina tiene una vida mucho más corta en el LCR que la IL 6. (15)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koedel U, Schold WM, Pfister HW. Pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infectious Diseases*. 2002 Dec; 2(12): 230-9
2. Schlossberg D, Tyler KL. Acute meningitis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 5ta Ed. Philadelphia: Lippincott Company; 2000.
3. Nathan BR, Scheld WM. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; 2:332-6.
4. Pfister HW, Scheld WM. Brain injury in bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol*. 1997; 10:254-9.
5. Paul R, Koedel U, Pfister HW. Reduction of intracranial pressure by nimodipine in experimental pneumococcal meningitis. *Critical care medicine*. 2000 July; 28(7):509-14
6. Ostergaard C, Yieng-Kow RV, Benfield T, Frimodt-Møller N, Espersen F, Lundgren JD. Inhibition of Leukocyte Entry into the Brain by the Selectin Blocker Fucoidin Decreases Interleukin-1 (IL-1) Levels but Increases IL-8 Levels in Cerebrospinal Fluid during Experimental Pneumococcal Meningitis in Rabbits. *Infection and Immunity*. 2000 Jun; 68(6): 3153-7.
7. Beckman JS. Why pus is bad for the brain. *Neurology*. 2001 Jan; 58(2): 330-5
8. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology*. 1996 Mar ; 46(3):402-7
9. Dulkerian SJ, Kilpatrick L T, Costarino AT, McCawley L, Fein J, Corcoran L, et al. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *JPediatrics*. 1995; 126(6): 872-6
10. Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surgery*. 2002 April; 183(4): 990-5
11. Kastenbauer S, Koedel U, Becker BF, Pfister HW. Oxidative stress in bacterial meningitis in humans. *Neurology*. 2001 Jan; 58(2): 371-6.

12. Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1995 Apr; 14:557-61
13. Sormunen P, Kallio MJT, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatrics.* 1999 Jun; 134(6): 663-8.
14. Sormunen P, Kallio MJT, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatrics.* 1999 Jun; 134(6): 663-8.
15. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med.* 1997; 337:970-6.
16. Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infectious Disease Clin North Am.* 1999 Sept; 13(3): 527-48
17. Azuma H, Tsuda N, Sasaki K. Clinical significance of cytokine measurement for detection of meningitis. *J Pediatr.* 1997; 131:463-5.
18. Ohga S, Aoki T, Okada K. Cerebrospinal fluid concentrations of interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , and interferon gamma in bacterial meningitis. *Arch Dis Child.* 1994; 70:123-5.
19. Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. *Neurology.* 1996; 46(3): 470-9.
20. López-Cortés LF. Measurement of levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in the CSF of patients with meningitis of different etiologies: utility in the differential diagnosis. *Clin Infect Dis.* 1993 Apr; 16(4): 534-9

SUMMARY

A descriptive, transversal, exploratory study was carried out in children with meningitis. The sample was chosen among the patients admitted in the Intensive Care Unit of the Pediatric Hospital "Juan Manuel Marquez" in Havana City and among those who attended the Emergency Unit of the Matanzas Pediatric Hospital in the period between March and August 2003. An ELISA test was used with the objective of quantifying TNF- α levels in cerebrospinal fluids and serum. In the case of TNF- α , there were not found concentration differences in cerebrospinal fluids and in serum in the patients included in this study, nor between the levels of this cytokine in every biological fluid in relation with the kind of meningitis. However, the analysis of the presence TNF- α levels higher than the detection limits of the used methods (50 pg/mL) showed that TNF- α in cerebrospinal fluids (6/6) was detected in all the patients suffering bacterial meningitis, while the presence of this pro-inflammatory cytokine in cerebrospinal fluids was found in only 50 % of the patients with aseptic meningitis (6/12). Nevertheless, this difference did not reach statistical significance.

MeSH:

MENINGITIS, BACTERIAL/immunology
MENINGITIS, ASEPTIC/immunology
TUMOR NECROSIS FACTORS/cerebrospinal fluid
TUMOR NECROSIS FACTORS/blood
ENZIME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY/methods
INTENSIVE CARE UNITS, PEDIATRIC
EMERGENCIES
LENGTH OF STAY
HUMANS
CHILD

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Noda Albelo A, Araña Rozaimé MJ, Vidal Tallet A, Casal Menéndez X, Rodríguez Ramos BL. Valor pronóstico y discriminatorio de TNF Alfa humano en niños con Meningitis. Rev méd electrón[Seriada en línea] 2008; 30(3). Disponible en [URL: http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20médica/ano%202008/vol3%202008/tema8.htm](http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20médica/ano%202008/vol3%202008/tema8.htm)[consulta: fecha de acceso]